AUS DER ALLGEMEINEN UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
Dir. Prof. Dr. EGGER
NERVENAMBULATORIUM
Leitender Arzt Prof. Dr. ROBERT BING.

„PARKINSONISMUS“
ALS SPÄTFOLGE DER ENCEPHALITIS LETHARGICA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT BASEL

vorgelegt von

SANEL KAHN
von RIGA (Lettland)

BASEL BUCHDRUCKEREI S. BRIN 1923

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von

Professor Dr. Robert Bing.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

„Parkinsonismus“
als Spätfolge der Encephalitis lethargica.

I. Die Encephalitis lethargica und ihre Residuen.

In den letzten Jahren wurden fast in der ganzen Welt gehäuft Fälle von Encephalitiden beobachtet, welche durch ihr epidemieartiges Auftreten, sowie durch ihr vielgestaltiges, im ganzen genommen aber sehr charakteristisches Symptomenbild ausgezeichnet waren. In einer bereits sehr umfangreichen und ständig wachsenden Literatur ist ein reiches, kasuistisches Material, meist auf Grund der Beobachtung von Einzelfällen oder von kleineren Gruppen dieser nach dem Vorschlag von *Economo* als „*Encephalitis lethargica*“ nach *Struempell* als „*Encephalitis epidemica*“ bezeichneten Erkrankung zusammengetragen worden. Ueberblickt man diese Literatur, so erhält man ein eindrucksvolles Bild von der ausserordentlichen Vielseitigkeit und dem Wechsel in den Verlaufsformen der Krankheit, unter denen die eigenartige Lethargie, die der Krankheit den Namen gab, nur eines von vielen, wenn auch vielleicht das konstanteste Symptom ist. In der Mehrzahl der Veröffentlichungen, soweit sie nicht pathologisch-anatomische Fragen berühren, steht die Darstellung der klinischen Zustandsbilder, wie sie besonders im Beginn und auf der Höhe der Krankheit beobachtet werden, im Mittelpunkt, und es wird bei dem Umfang des publizierten kasuistischen Materials schwer sein, diesem Bilde wesentliche neue Züge hinzuzufügen.

Dagegen ist die Frage nach dem weiteren Verlauf und dem Ausgang der Krankheit, wenn man von den zur Obduktion gekommenen Fällen absieht, für die jetzt beobachtete Epidemie noch wenig im Zusammenhang behandelt, und doch muss sie von vorneherein von grossem Interesse sein, wenn man berücksichtigt, dass es sich bei der *Encephalitis lethargica* in allen anatomisch untersuchten Fällen um schwere degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen der grauen Substanz der Mittelhirngegend handelt.

Zieht man zu ihrer Beantwortung die ältere Literatur heran, so wissen wir allerdings aus den Erfahrungen bei der Influenzaepidemie vor 30 Jahren, dass die akute, nicht eitrige Encephalitis völlig symptomlos heilen kann. Das hat vor allen Dingen *Oppenheim* immer hervorgehoben.

Aber auch damals waren doch die Erfahrungen die, dass sich die Rekonvaleszenz über viele Monate und selbst Jahre hinaus hinzog, und in vielen Fällen trat auch dann nur eine Heilung mit Defekt ein. Es entsprach nur dem damals am häufigsten beobachteten Krankheitstyp mit Monoplegien oder Hemiplegie im Vordergrund des Symptomenbildes, wenn auch die Restzustände meist in Lähmungen einzelner Glieder oder einer ganzen Körperhälfte bestanden.

Die jetzige Encephalitis-Epidemie ist trotz mancher gemeinsamer Züge der vor 3 Jahrzehnten beobachteten Encephalitis nach Influenza doch offenbar eine Krankheit *Sui generis* und unterscheidet sich von dieser vor allem durch die andersartige Lokalisation der Herde im Zentral-Nervensystem und damit auch durch ihre differenten klinischen Symptome.

Zu den allgemeinen Symptomen gesellen sich in der Regel auch Lähmungserscheinungen, sowohl im Gebiete der Hirnnerven als auch der Extremitäten. Besonders sind die Augenmuskeln oft befallen. Die Augenmuskelstörungen können auch als erstes Symptom das Krankheitsbild eröffnen, worauf erst später die Somnolenz sich in mehr oder minder ansgeprägter Form einstellt, eventuell auch ganz fehlen kann.

Dies ziemlich konstante Symptom — die Augenmuskellähmungen — bevorzugt das Gebiet des *Nervus Oculomotorius*. Hier spricht die Doppelseitigkeit und Symmetrie der Erkrankung, ferner der Umstand, dass die Lähmung des Okulomotorius bloss eine externe ist, Pupillenreaktion und Akkomodation ohne Störung bleiben, gegen eine blosse neuritische und für eine zentrale Erkrankung. Das auffallendste Symptom der Okulomotoriuserkrankung, oft eines der allerersten Krankheits-Symptome, ist die beiderseitige Ptosis.

Die Lähmungen und Reizerscheinungen von Seiten der Extremitäten gehören ebenfalls mit zu den charakteristischen Symptomen des Krankheitsbildes. Oft haben wir von Beginn an einseitige Reflexsteigerung, *Babinski'sches Phänomen* oder auch eine leichte Parese der oberen und unteren Extremität, welche sich zu einer Lähmung steigern kann. Als letzter Rest einer solchen

Parese können Spasmen, Reflexstörungen oder das Babinski'sche Phänomen noch lange Jahre persistieren, auch wenn die Augenmuskellähmung und die Somnolenz sich im Laufe der Rekonvalescenz schon längst zurückgebildet haben.

Ausser der Lähmung der Extremitäten fndet sich als sehr auffallendes Symptom öfters ein eigentümlicher Rigor derselben. Zu erwähnen sei noch, dass wir häufig bei Patienten ataktische Störungen finden, welche an eine Mitbeteiligung des Kleinhirns denken lassen. Zu dem eigentümlich schwankenden Gang, welcher in manchen Fällen schon in den ersten Tagen auffällt, gesellt sich oft ein ataktischer Tremor einer oder der beiden oberen Extremitäten.

In einem Falle beobachtete *Speidel* noch ein anderes Symptom, das in einer eigenartigen, starren Haltung des ganzen Körpers bestand und auch noch von *V. Sohlern* beschrieben worden ist. Das Bild erinnert lebhaft an dasjenige einer *Paralysis agitans sine agitatione.* Der Rumpf und insbesondere der Kopf waren etwas nach vorne geneigt, die Arme befanden sich in leichter Beuge- und Abduktionsstellung, die Bewegungen wurden steif ausgeführt, der Blick starr geradeaus gerichtet.

Wenn man diese Krankheitsbilder überblickt, so ist es leicht verständlich, dass das Virus anscheinend wahllos bald da, bald dort Schädigungen im Zentralnervensystem setzt, dass je nach der Lokalisation der Herde verschiedene, zum Teil recht schwer verständliche Symptomenkomplexe zustande kommen können. Es können hierbei alle Grade der Encephalitis beobachtet werden.

Neben den encephalitischen Erscheinungen sah man auch in vielen Fällen Symptome, die auf die Beteiligung des Rückenmarkes hindeuten. In solchen Fällen handelte es sich also um eine *Encephalimyelitis.*

Nun lassen es die klinischen Erfahrungen der neueren Encephalitisepidemie der letzten Jahre zweifelhaft erscheinen, ob die Krankheit überhaupt in einem grossen Bruchteil der Fälle zur Ausheilung kommen kann; es finden sich eine Reihe interessanter Hinweise, aus welchen hervorgeht, dass die Krankheit in den nicht tötlich verlaufenden Fällen einen sehr protahierten Verlauf nehmen kann, ja, dass es in einer Reihe von Fällen überhaupt nur zu einer Defektheilung kommt.

Für die ganze Dauer der Krankheit ist der Verlauf in Schüben das Charakteristische. Dies ist schon in den ersten Krankheitswochen ausgeprägt und gilt noch mehr für die späteren Krankheits-

stadien. In vielen Fällen tritt das allerdings im klinischen Bilde zurück, und wir beobachten im Beginn einen akuten Infekt, darauf das Auftreten mehr oder weniger schwerer cerebraler Erscheinungen und schliesslich den allmählichen Uebergang zur Besserung. Doch bleibt immer die Möglichkeit eines Rückfalles bestehen, und dieser tritt oft mit ganz neuartiger Gruppierung der Symptome, oder aber auch mit einem Wiederaufflackern der alten Symptome in Erscheinung. Und selbst in den häufigen Fällen, in denen keine ausgesprochenen Rückfälle den Verlauf beeinflussen und in denen die Krankheit nach einem Höhestadium von wechselnder Dauer mit ihren verschiedenartigen Verlaufsformen allmählich zur Besserung kommt, klingen die Symptome doch meist langsam ab, wesentlich langsamer, als es nach den zunächst vorliegenden Beobachtungen schien.

Man bekommt den Eindruck, dass die Krankheit überwunden ist; dann aber verlangsamt sich das Tempo der Heilung, ja, es tritt ein Stillstand ein, und die weitere Besserung ist, wenn überhaupt, nur noch in grösseren Zeitabschnitten feststellbar.

In seltenen Fällen zeigt die Krankheit nach anfänglichem Rückgang der Symptome auch ohne eigentlichen Krankheitsschub eine langsame fortschreitende Tendenz zur Verschlimmerung, und zwar gilt dies in besonderem für gewisse motorische Veränderungen. Somit ist immer die Prognose anch in den Fällen, die anfangs günstig erscheinen, mit grosser Zurückhaltung zu stellen, und für therapeutische Massnahmen ergibt sich daraus das Gebot grösster Vorsicht und Schonung.

In den leichtesten Fällen bleiben nur Augenstörungen, ein Hinweis auf die vorausgegangene Encephalitis. Und zwar sahen *Holthusen* und *Hopmann* am häufigsten träge Lichtreaktion und Ungleichheit der Pupillen. Nicht selten war auch ein ausgesprochen horizontaler Nystagmus anzutreffen, unter der Muskellähmung meist Konvergenzparesen, nur einmal Doppelbilder, öfters eine deutlich herabgesetzte Konvergenzreaktion.

Schwer beeinträchtigt sind die Kranken mit jenen eigentümlichen auch als Adynamien bezeichneten psychomotorischen Hemmungen, welche als Rest eines vorausgegangenen lethargischen Zustandes übriggeblieben sind, oder sich auch manchmal ohne eigentliche Lethargie entwickelt haben. In einzelnen Fällen scheinen die Veränderungen nur auf psychischem Gebiete zu liegen. Die Kranken selber haben das Empfinden, nicht mehr so wie früher zu sein, ihre Energie verloren zu haben, sich nicht mehr aufraffen

zu können. Der innere Antrieb, die Initiative fehlt, zu allem lassen sie sich drängen. Oft verbindet sich dieser Zustand auch noch mit einer erhöhten Gleichgültigkeit gegenüber der Umgebung der Familie und den häuslichen Verhältnissen. Den Angehörigen fällt diese Veränderung in dem Wesen der Kranken meist besonders auf. Sie machen vor allem häufig die Angabe, dass ihnen die Arbeit nicht mehr recht von der Hand geht, dass sie zu allen Verrichtungen längere Zeit gebrauchen. Ja, es kann sogar in weniger ausgesprochenen Fällen bei dem, was psychisch an den Kranken als auffällig hervortritt, schwer zu entscheiden sein, ob man es nur mit einer besonderen. charakteristischen Anlage zu tun hat, oder ob das eigentümliche Verhalten Folge der Krankheit ist. In den meisten Fällen hat aber das ganze Gebahren der Kranken etwas ungemein Typisches und erlaubt, die Diagnose oft ohne weiteres zu stellen. Das ausdruckslose, starre, maskenartige Gesicht, die eigentümlich steife Haltung, die Gestenarmut, die Langsamkeit aller Bewegungen fallen auf den ersten Blick auf.

Des fernern kann eine hartnäckige Agrypnie als häufiger Nachkrankheitszustand sich einstellen, die fast bis zur Schlaflosigkeit geht. Diese tritt besonders bei Patienten auf, bei denen vorher Schlafinversion (Somnus inversus) insofern bestand, als mit dem Schläfrigsein und dem wirklichen Schlafe während des Tages (bisweilen mit einer Aufregungsperiode abwechselnd) eine mehr oder weniger schwere Schlaflosigkeit während der Nacht verbunden ist.

Die Besserung der Schläfrigkeit während des Tages hält mit der der Agrypnie nicht immer gleichen Schritt; im Gegenteil, es bleibt die nächtliche Unruhe. Dieselbe dauert fort, trotz aller rationeller therapeutischer Mittel. *Economo* berichtet ebenfalls von Fällen der „Schlafinversion“ d. h. tagsüber Somnolenz, nachts Agrypnie mit psychischer und somatischer Unruhe, sogar leicht deliranten Zuständen.

Von einer besonderen Nachkrankheit berichtet *Hartmann,* die bis jetzt nicht erwähnt worden ist. Die Drucksteigerung des Liquors in den Anfangsstadien und auf der Höhe der Krankheit ist in einer grösseren Anzahl der Fälle schon beobachtet worden, doch fehlen bisher Angaben über ihr Persistieren nach Abklingen der Haupterscheinungen und nach Ablauf langer Zeiträume seit dem akuten Stadium. So beobachtete *Hartmann* 4 Fälle von Encephalitis epidemica, die monatelang nach Abklingen des akuten

Stadiums neben anderen Zeichen meningealer Reizung Veränderungen im Liquor cerebrospinalis zeigten. Die Veränderungen des Liquors entsprachen in den von *Hartmann* aufgezählten Fällen den bei der Meningitis serosa beobachteten. Neben Druckerhöhung findet sich keine wesentliche Erhöhung der Zellzahl. Die Eiweissvermehrung ist schwankend und gering. Die Flüssigkeit ist immer klar. Bakteriologische Untersuchungen sind immer ohne Resultate. Die Meningitis serosa für sich, ist keine allzu seltene Erscheinung im Gefolge vieler Infektionskrankheiten. So ist sie im Gefolge von *Pneumonie*, *Typhus*, *Tuberkulose*, *Keuchhusten* und *Masern* beobachtet worden.

Hier reiht sich nun auch die Encephalitis epidemica an. So sind auch andere Spätsymptome der Encephalitis epidemica nach Hartmann, wie Kopfschmerzen, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, langsame Besinnlichkeit, geringe motorische Unruhe, Gliederschmerzen ausser durch die restierende pathologisch-anatomischen Substrate der Krankheit im Gehirn selbst auch durch die begleitende Meningitis serosa bedingt. In anderen Fällen fällt auch die Zunahme der Beschwerden auf, wie Eingenommenheit des Kopfes und Parästhesien in beiden Unterarmen, mit dem ersten Nachweis des erhöhten Druckes zusammen.

Wenn manche dieser krankhaften Erscheinungen in vielen Beziehungen den Eindruck machen, als seien sie psychisch vermittelt, so gilt das nicht mehr von einer weiteren Gruppe von Folgezuständen, die wegen ihrer Beziehungen zu anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems, der *Paralysis agitans,* der *Wilson'schen Krankheit* und *Pseudosklerose* ein besonderes Interesse hervorgerufen haben, und bei denen ebenso wie bei jenen eine Erkrankung des striären Systems den Symptomen zugrunde zu liegen scheint.

So sind als weitere Krankheitserscheinungen resp. Spätfolgen der Encephalitis epidemica die Störungen der myostatischen Innervation zu finden. *Strüempell* hat diese Erscheinung unter einen einheitlichen Gesichtspunkt als *Amyostatischen Symptomenkomplex* zusammengefasst. Auf sein Vorkommen hat zuerst *Nonne* hingewiesen. Infolge Steigerung der myostatischen Innervation befinden sich die Muskeln in einem Zustand gesteigerter Kontraktion und Spannung. Die Muskelrigidität führt zu Kontrakturen, Fixationsstellungen, maskenhafter Gesichtsstarre. Diese Störung geht mit einer Hemmung der Muskelinnervation einher, gekennzeichnet durch allgemeine Bewegungsarmut, hochgradige Verlangsamung

und Einförmigkeit der willkürlichen Bewegungen. Bei passiven Bewegungen tritt das Symptom der wächsernen Biegsamkeit auf. Das männliche Geschlecht wird fast ausnahmslos davon befallen, so fand *Grage* unter 10 Fällen nur einen, ein 19-jähriges Mädchen. Jugendliche Individuen sind bevorzugt. Körperliche und psychische Dispositionen sollen keine Rolle spielen. *Fuchs* berichtet uns über zwei solche Kranken, bei denen 7 Monate nach der Infektion mit Grippe und Encephalitis lethargica sich im Anschluss daran ein schweres, chronisches Siechtum entwickelt hat. Bei Beiden kam es in der Folge unter nur wenig fieberndem Verlauf zur Ausbildung des amyostatischen Symptomenkomplexes mit vorwiegend halbseitigen, rythmisch sich wiederholenden, tonischen Muskelkontraktionen. Bei anderen erweckt das Krankheitsbild den Verdacht einer Katatonie; die hochgradige Hemmung, das stuporöse Verhalten legte diesen Gedanken nahe.

Die Kranken mit dem amyostatischen Symptomenkomplex ähneln unter Umständen so täuschend Katatonikern, dass die Differentialdiagnose schwierig sein kann. Es finden sich nicht nur motorische, sondern auch vasomotorische Störungen wie bei der Katatonie. Die Hände sind zyanotisch, fühlen sich stets kalt an, es treten auch häufig Oedeme analog den statischen Oedemen bei Katatonie auf. Entscheidend für die Diagnose ist die Anamnese, die erhaltene Intellektualität und Affektivität. Sehr tiefgehend sind die psychischen Alterationen nicht. Es kommt zu keiner Spaltung der Persönlichkeit, wie sie für die Schizophrene Krankheitsgruppe bezeichnend ist. Die Abgrenzung des organischen vom Funktionellen kann übrigens in manchen Fällen sehr schwierig sein.

Jedenfalls ist das symptomatologische Bild der Nachkrankheiten beinahe ebenso bunt, wie das der akuten Erkrankung. Immerhin erfordert aber das Bild, das man in Frankreich *Parkinsonismus* genannt hat, besondere Aufmerksamkeit, weil es sowohl unter den Nachkrankheiten, wie auch unter den chronisch gewordenen Fällen und den Rezidiven eine der häufigsten Formen und deren Prognose ausserdem recht zweifelhaft ist.

II. Der „Parkinsonismus Postencephaliticus".

Diese Krankheitsbilder, die der Schüttellähmung ähneln, sind schon verschiedenen Autoren aufgefallen. Zuerst *Nonne*, dann auch *Sicard*, *P. Marie*, *Buzzard*, *T. Cohn*, *Dreyfus*, *Forster*, *Oppen-*

heim, R. Schmidt, Struempell, Wilson, Bonhöfer, Stertz u. a. In der Schweiz *Bing* und *Stähelin.* Alle Fälle haben eine grosse Aehnlichkeit mit der Paralysis agitans, sie haben die Armut der Mimik, das „Salbengesicht" (das wohl durch abnorme Talgdrüsensekretion hervorgerufen ist) den Speichelfluss, die eigentümlich gehemmte, stossweise Sprache, die gebückte Haltung, die allgemeine Steifheit, den trippelnden Gang, Propulsion und Retropulsion, manchmal sogar den eigentümlichen Tremor (Pillendrehen) und allgemeine Bewegungsarmut. Doch übersteigen diese Symptome oft bei weitem alles, was man bei der Paralysis agitans zu sehen gewohnt ist; die Patienten können vollkommen bewegungslos, akinetisch werden, das spontane Sprechen hört ganz auf, die Bewegungsfolge ist derart gestört, dass die Nahrung aus dem vorderen Teile der Mundhöhle nicht in den rückwärtigen Teil zum Schlucken von selbst gebracht werden kann, sodass die Kranken gefüttert werden müssen; es besteht schwerster Torpor, auch psychische Hemmung, stark herabgesetzte Affektansprechbarkeit, oft Katalepsie. Wenn man einen solchen Kranken gleichsam mitten in einer Bewegung in unbequemster Haltung eines unvollendeten Stellungswechsels, ohne jede Mimik, mit ausdruckslosen Augen regungslos lange Zeit verharrend sieht, während der Speichel aus den Mundwinkeln rinnt und er auf Anruf nicht reagiert, würde man glauben, einen verblödeten Patienten vor sich zu haben. Bei eingehender Beschäftigung mit diesen Kranken ist zu erkennen, dass gar kein Intelligenzdefekt vorhanden ist, dass sie bei vollkommen klarem Bewusstsein über ihre Umgebung, Ereignisse, Datum u. s. w. orientiert sind, sich an alles richtig und genau erinnern, ihren psychischen Torpor, ihre affektive Stumpfheit und ihre motorische Hemmung unangenehm empfinden und selbst als krankhafte Müdigkeit auffassen.

Die Muskelrigidität dieser Kranken hat nicht die geringste Aehnlichkeit mit den reflektorischen Spannungszuständen, wie wir sie etwa bei der spastischen Spinalparalyse und verwandten Krankheiten finden. Auf diese Erscheinungen, insbesondere auf den absoluten Mangel an Pyramidenbahnsymptomen bei den „extrapyramidalen" Motilitätsstörungen, haben alle Autoren mit besonderem Nachdruck hingewiesen. Auch das Fehlen jeglicher Muskellähmung und die Erhaltung der groben, motorischen Kraft passen durchaus in das Bild der *Westphal-Strümpell*'schen Pseudosklerose.

Als durchaus pathognomonisch sind in diesem Zusammenhang ferner der maskenartige Gesichtsausdruck und die zeit-

weiligen grobschlägigen Tremorzustände der Extremitäten aufzufassen. Beide erinnern im Verein mit der ungewöhnlichen Bewegungsarmut sehr stark an die bei der Pseudosklerose geschilderten Erscheinungen. Auch die in manchen Fällen zwar nur wenig ausgebildeten Störungen der Sprache, die vorübergehenden Klagen über Schluckstörungen und Salivation weisen ebenfalls auf einen weiteren Zusammenhang des Krankheitsbildes mit der Pseudosklerose hin. Ueber die dysarthrischen Erscheinungen bei der *Pseudosklerose* sagt *Strümpell* folgendes; "Die Sprachstörung beruht also nicht, oder wenigstens nur zum geringeren Teil, auf einer Schwäche der Sprechmuskeln (wie wir sie etwa bei den bulbären und pseudobulbären Störungen als Folge der Atrophie und Parese der Sprechmuskeln beobachteten), sondern vielmehr auf einer Störung ihrer allgemeinen Innervationsverhältnisse, ihrer Synergie und der Leichtigkeit ihrer Innervation.

Hierauf beruht auch die Monotonie der Sprache und die Häufigkeit des „Ueberschnappens" der Stimme. Strümpell hat hervorgehoben, dass vor allem die Muskelrigidität und das Zittern bei der Paralyse agitans eine unverkennbare Aehnlichkeit mit denselben Zuständen bei der Pseudosklerose aufweisen, sodass über eine Gleichartigkeit der Entstehung dieser Symptome kein Zweifel mehr herrschen kann.

Die den postencephalitischen Zuständen vom Typus der beschriebenen Fälle den Charakter der Paralysis agitans sine agitatione aufprägt, sind im wesentlichen folgende Symptome:

1. die ausgesprochene Rigidität der Körpermuskulatur,
2. die allgemeine Bewegungsarmut,
3. die verlangsamten und erschwerten Bewegungen,
4. die mimische Starre,
5. die starre, etwas vornübergebeugte Haltung,
6. die Sprachstörungen und
7. der Speichelfluss.

Wenn wir hierzu noch als 8. Punkt die bei manchen Patienten beobachteten motorischen Reizzustände in Form von Zittern in Händen und Beinen hinzufügen, so ergibt sich ohne weiteres die grosse Aehnlichkeit mit dem Bilde der *Parkinson*'schen Krankheit.

Lichtenstein, der Autor, der als einer der ersten sich eingehend mit der Encephalitis beschäftigt hat, hat in seiner monographischen Darstellung der Influenza hervorgehoben, dass Fälle von „typischer Paralysis agitans" als direkte Folgeerkrankung der Influenza, natürlich durch das Mittelglied einer Encephalitis,

entstehen sah. Auch hebt er bei der Gelegenheit hervor, dass die Störungen gelegentlich vorzugsweise nur eine Seite betreffen können; er spricht geradezu von einer „*Hemiparalysis agitans*". Eine Beobachtung, der *Schultze* durchaus zustimmt. Nicht nur, dass Schultze wiederholt die Rigidität der einen Körperhälfte sehr viel stärker ausgeprägt fand als auf der anderen Seite; sie kann gelegentlich im Beginn, nur vorübergehend, streng halbseitig sein; die Kranken selbst empfinden, dsss Arm und Bein einer Seite schlapp, kraftlos oder steif sind. Diese Halbseitigkeit drängt sich dem Beobachter noch mehr auf, wenn auch die unwillkürlichen Zuckungen nur eine Körperseite betreffen oder bevorzugen. Auch dies ist ein Verhalten, das das beschriebene Krankheisbild mit der Schüttellähmung gemein hat.

Auch *Mingazzini* behauptet, *Paralysis agitans praecox post-encephalitica* entfaltete sich mit denselben Symptomen, mit denen sich die vulgäre Paralysis agitans zeigt, umsomehr, als die verschiedenen Störungen des Syndroms fast immer eine nach der anderen und nie in symmetrischer Weise aufgetreten sind. *Souques,* dem sich auch *de Massary* anschliesst, glaubt, dass es sich hier nicht um eine pseudoparkinsonoide Form, sondern um einen wahren *Morbus parkinsonii* handle. Auch *Mingazzini* glaubt, dass, wie auch *Sicard* und *Paraf* behaupten, neben wahren Parkinson'schen Formen (mit Zittererscheinungeu der zwei ersten Finger und progressiven unheilbaren Verlauf) auch noch andere, fast immer heilbare Syndrome vorzufinden seien, die durch einen parkinsonoiden, allgemeinen Rigor und globäres Händezittern oder durch eine Hypertonie und einfache Starrheit des Gesichtes und eines oder mehrerer Glieder charakterisiert sind.

Unter 38 Fällen von Encephalitis lethargica, welche *Bing* bis November 1920 katamnestisch verfolgen konnte, hatte er einen Fall gesehen, der ein Krankheitsbild darbot, das in allen Einzelheiten demjenigen der Parkinson'schen Krankheit entsprach, der, besser gesagt, einfach ohne Kenntnis der Anamnese als eine Paralysis agitans hätte diagnostiziert werden müssen. Es ist dies ein Fall, den auch *Staehelin* Anfang 1918 beobachtet hat. (Wohl der erste Fall von Encephalitis lethargica in der Schweiz). Die Krankheitsgeschichte ist folgende:

Fall L. W. Kaufmann, 47 Jahre, Basel. Beginn Ende Dezember 1917 mit Frösteln und Kopfweh. Bald darauf grosse Müdigkeit, in typische Lethargie übergehend, aus der er sich ohne Mühe, aber jeweils nur für kurze Zeit wecken liess. Keine Delirien. Temperatur nie über 37°. Sonstige Symptome: doppelseitige Ptosis, Tremor an Händen und Füssen, neuralgi-

forme Schmerzen im linken Arm, starke Steigerung der Sehnenreflexe, ohne Fussklonus noch Babinski u. s. w. — Bis Mitte Januar 1918 blieb der Zustand ziemlich gleich, von da an allmähliche Besserung, mit Verschwinden der Somnolenz beginnend. Von Februar an steht der Patient wieder auf, bleibt aber nach wie vor apathisch, und muskelschwacher Tremor besteht weiter. Im Laufe des Sommers 1918 entwickelt sich nach und nach allgemeine Muskelrigidität. Seit Frühjahr 1919 ist Körperhaltung eine gebeugte, der Gesichtsausdruck starr, die Gliedmassen dauernd in Abduktion und mässiger Flexion fixiert, die Gangart erfolgt nach dem Typus der Brachybasie („démarche à petit pas„). Neuerdings ist Salivation aufgetreten und der Fingertremor hat den Charakter des „Pillendrehens" oder „Münzenzählens„ angenommen. Die Progressivität des Krankheitszustandes ist unverkennbar. Keine Therapie hat Erfolg; nach Scopolaminkuren nur vorübergehende Remissionen.

In einem andern Fall, wo sich der Parkinson'sche Symptomenkomplex im Anschluss an eine Encephalitis lethargica entwickelte, trat nach einigen Monaten rapides Zurückgehen der Symptome ein, und heute besteht als letztes Parkinson-Symptom nur noch eine mässige Salivation.

Noch ein anderer Fall ist in weniger weit gediehener Besserung begriffen.

Da nun die Fälle von Paralysis agitans, wie sie seit der berühmten Dissertation *Parkinson's,* also seit über 100 Jahren bekannt ist, sich als ausnahmslose progressive und unheilbare Affektionen erwiesen haben, so scheint *Bing* eine *Aetiologische* Verwandtschaft mit der Encephalitis lethargica ausgeschlossen. Der Parkinson'sche Symptomenkomplex entsteht nicht nur auf dem Boden der Paralysis agitans und der Encephalitis epidemica, sondern gelegentlich auch in mehr oder weniger vollständiger, mehr oder weniger reiner Ausprägung bei einer Anzahl ganz heterogener Affektionen. Nämlich: beim Status lacunaris cerebri: bei *Bechterews* Hemitonia postapoplectica: bei der *Wilson'schen* Krankheit; beim Striatum Syndrom von *Cecile Vogt* u. a. m. *(Bing).*

Es handelt sich aber wohl sicher um eine topographisch anatomische Verwandtschaft, indem offenbar bestimmte Partien des Mittelhirns, sowohl der Parkinson-Noxe, als auch dem Virus bestimmter Fälle epidemischer Encephalitis zum Angriffspunkte dienen. So vermutet *Bing,* dass es sich um Systeme handelt, die mit dem Thalamus, dem Corpus striatum, und dem Kleinhirn in Beziehung stehen. Auch *Pierre Marie* studierte eingehend die Parkinson'schen Erscheinungen bei Encephalitis lethargica und fand auch deutliche Unterschiede mit denen des typischen Parkinson'schen Bildes, woraus er schliesst, dass es zwei verschiedene

Krankheiten seien. Am auffallendsten sei meistens das Fehlen des typischen Tremors, was ja zwar manchmal auch bei der Parkinson'schen Krankheit vorkommt; in einem solchen Falle konnte man aber eine vor zwei Jahren abgelaufene Encephalitis lethargica feststellen. Vielleicht, meint *Pierre Marie*, gehören alle Fälle von Paralysis agitans sine agitatione zu einem anderen Krankheitsprozess, und die früher als Einheit aufgefasste Parkinson'sche Krankheit müsste eine Zergliederung erfahren.

Gleichfalls sehr häufig ist die Persistenz von choreatischen Folgezuständen nach epidemischer Encephalitis; auch hier glaubt *Bing* nicht, dass Gründe vorliegen, eine andere als topographisch-anatomische Verwandtschaft mit der Chorea vulgaris anzunehmen. Von seltenen und zum Teil noch nicht beschriebenen Folgezuständen hat *Bing* ferner konstatiert: heftigste Parästhesien der Lippen- und Mundschleimhaut, die zu Wundreiben der Lippen und ticartigem Schmatzen führten, in einem Falle dauerndes Facialisbeben, ganz wie bei progressiver Paralyse. Bemerkenswert sei auch, der in der Mehrzahl der Fälle monatelang persistierende abnorm niedrige Blutdruck. Ich führe dies anhangsweise hier an, weil es sich den prakinsonoiden Zuständen als weitere, durch die Lokalisation des primären Prozesses verschiedene Encephalitis-Folgen zur Seite stellen lassen.

Ueberblicken wir die Gesamtheit der Beobachtung über den engen, klinischen Zusammenhang dieser postencephalitischen Krankheitsbilder mit den oben erwähnten Erkrankungen, so zeigt es sich, dass dieselben zwar in ätiologischer Beziehung sehr grosse Verschiedenheiten aufweisen, dagegen in Bezug auf die pathologisch-physiologische Entstehung ihrer Symptome zweifellos ausserordentlich nahe verwandt sind. *Kinnier Wilson* war es, der in seiner Arbeit über eine „progressive Degeneration des Linsenkernes" zum ersten Male auf den Zusammenhang der eigentümlichen dystonischen Muskelstörungen mit Ausfallerscheinungen des Linsenkerns aufmerksam machte, und der damit den Grundstein zur Kenntnis der extrapyramidal bedingten Motilitätsstörungen legte. Später gelang es *F. H. Levy*, bei atypischen und typischen Formen von Paralysis agitans Veränderungen festzustellen, die es erlaubten, auch das pathologisch-anatomische Bild der *Parkinson'schen Krankheit* dem der *Wilson'schen* als vermutlich irgendwie verwandt nahezustellen. Während man nun diese Linsenkernveränderung bei der Paralysis agitans bald auf arteriosklerotische, bald auf senile, luetische und Entwicklungsstörungen zu-

rückzuführen suchte, und damit der *Parkinson'schen* Krankheit mehr und mehr den Typ eines auf der Basis eines Tumors, einer Erweichung, Züste, Blutung oder Degenerationszustande gekommenen „Symptomenkomplexes" aufprägte, fasste man die *Wilson'sche* Krankheit stets als einheitliche, vermutlich durch hepatogene oder gastrointerstinale Autointoxikation mit elektiver Wirkung der Noxe auf das Linsenkernsystem bedingte Erkrankung auf. Bis heute fehlt freilich noch jegliches Beweismaterial, sowohl in Bezug auf die Genese der Paralyse agitans, als auch auf die der *Wilson'schen Krankheit* resp. *Pseudosklerose*. Was nun die Lokalisation und Erklärung der choreatischen und athetotischen Störungen, sowie der allgemeinen Muskelrigidität anbelangt, so ist die alte *Kahler-Pick'sche* Lehre von der Reizung des Pyramidensystems durch Nachbarherde jetzt völlig verlassen. Dagegen wissen wir dank der *Wilson'schen* Arbeiten mit Bestimmtheit, dass der Ausfall der Linsenkerne, z. B. infolge von Erweichungsprozessen mit eigentümlichen Spannungszuständen der Muskulatur, des Gesichts, des Rumpfes und der Extremitäten, ferner mit der Erschwerung und Verlangsamung der Bewegungen, der Sprache, des Schluckens und der Mimik einhergeht, also mit Symptomen, wie wir sie in dem Amyostatischen Symptomenkomplex *Strümpells* zusammengefasst finden. Während diese Symptome bei der Pseudosklerose und der Paralytis agitans meistens ganz allmählich im Verlaufe von Jahren zur Entwicklung kommen und dann dauernd bestehen bleiben, wurde in neuerer Zeit zuerst von *Oppenheim* und *Vogt* über einen infolge „vaskulärer Prozesse nach Grippe" ganz akut entstandenen amyostatischen Symptomenkomplex berichtet. Aehnliche Befunde wurden ferner von *Nonne, Stern* u. m. a. ermittelt, und damit der Beweis erbracht, dass auch akute Entzündungsprozesse in den Stammganglien zum amyostatischen Symptomenkomplex führen können.

Wenn wir nun von diesem Standpunkte aus die Krankheitsbilder betrachten, so können wir nicht mehr daran zweifeln, dass hier irgendwelche encephalitische Prozesse in den Stammganglien, insbesondere im Linsenkernbereich, zu klinischen Bildern vom Typus des geschilderten führen können; und zwar treten wichtigste, durch die Lokalisation des encephalitischen Prozesses im Mesencephalon bedingte Komponente die extrapyramidalen motorischen Funktionsstörungen in den Vordergrund. Dem entspricht auch die Mehrzahl der bis jetzt bei diesen Formen der Encephalitis lethargica erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde.

Nach den meist sehr geringfügigen anatomischen Läsionen zu urteilen, sind wohl viele diesen eigenartigen Krankheitsbildern zu Grunde liegenden Schädigungen toxischer Natur ohne gröbere Läsionen der Hirnsubstanz; überhaupt scheint die Neigung zu Einschmelzungsvorgängen und zur Ausbildung grösserer Herde bei Encephalitis lethargica gering zu sein, worauf kürzlich auch *Bonhoeffer* in einem klinischen Vortrage aufmerksam gemacht hat. Diese Tatsache stimmt dann auch sehr mit dem ausserordentlich labilen Charakter der klinischen Erscheinungen der Encephalitis lethargica überein. Jedenfalls spricht die Flüchtigkeit vieler Erscheinungen sehr für das Vorwiegen rein toxischer Schädigungen. *Mingazzini* behauptet, indem er sich auf verschiedene pathologisch-anatomische Befunde stützt, dass das *Parkinson'sche Syndrom,* wenn es akut aufgetreten ist, einer Läsion zugeschrieben werden muss, welches die Gegend des Striatums befällt. Führte aber dabei auch Gründe an zur Behauptung, dass auch der klassische Symptomenkomplex der Paralysis agitans (die unbeständigen Symptome einbegriffen) von einer histologischen Veränderung der grossen Ganglien des Hirnstammes und der im Tegmentum desselben gelegenen Gebilde, die extrapyramidalen Bahnen einbegriffen, abhängen. *Hedinger* fand in einzelnen Fällen neben rein entzündlichen, namentlich perivaskulären Prozessen ausgedehnte auf Gehirn und Rückenmark verteilte degenerative Prozesse, sodass hier sicher mit bleibenden funktionellen Schädigungen hätte gerechnet werden können, wenn die Patienten am Leben geblieben wären.

Die Prognose der Patienten, auf die ich zum Schlusse noch kurz eingehen möchte, ergibt sich in der Hauptsache aus diesen pathologisch-anatomischen Erörternngen. Sie ist natürlich in erster Linie abhängig von der Verbreitung und Intensität des encephalitischen Prozesses. In den Fällen mit ausgesprochenem Parkinsonismus ist sie eine wenig günstige. Einige Fälle gehen nach monatelanger Erkrankung, in deren Verlauf Oedeme, Anämie, rasch sich verbreitende Dekubitus auftreten, trotz bester Pflege zu Grunde. Vielleicht sind die eigentümlichen schlechten vaskulären Verhältnisse des Striatums schuld daran, dass das dort einmal lokalisierte Virus nicht recht eliminiert werden kann. *(Economo).* Im allgemeinen konnte man feststellen, dass sie, mit Ausnahme der wenigen, ganz foudroyant beginnenden und auch meist rasch zum Exitus führenden Fällen von Encephalitis lethargica, quoad vitam nicht ungünstig zu stellen ist. Allerdings ist der

Verlauf in den meisten Fällen chronisch, dabei besteht eine unverkennbare Neigung zu Schüben und Rückfällen.

Die Prognose quoad sanationem ist insofern ungünstig, als bei sehr vielen Patienten Monate und Jahre hindurch — ob dauernd lässt sich noch nicht entscheiden — Residuen bestehen bleiben können. Dies trifft bekanntlich besonders für die extrapyramidalen Motilitätsstörungen zu. So konnte auch nach Jahresfrist bei sonst abgeheilten Fällen *Bonhoeffer* die Ausdruckslosigkeit des Gesichts, steife Haltung und Gehstörungen beobachten. Ebenso erwähnt er das jahrelange Bestehenbleiben von Bildern, die der *Huntington'schen Chorea* und der Paralysis agitans gleichen.

Ebenso meint *Garonne* auf Grund eigener Erfahrung, dass die meisten Erkrankungen nicht restlos ausheilen. Er hat vielmehr die Befürchtung, dass diese Patienten ihre Beschwerden und Störungen noch lange Jahre, wenn nicht dauernd behalten werden, dass vor allem die motorischen Reizerscheinungen und die Paresen nicht zur Ausheilnng kommen werden. So bieten einige seiner Patienten jetzt das Bild der Pseudo-Bulbärparalyse dar, als das Bild schweren, dauernden Siechtums. Oder ein anderer bietet unverändert ein stupuröses Bild ohne sonstige Symptome seitens des Zentralnervensystems. Bei der Obduktion eines Falles von *Economo*, der 2 Jahre gedauert hatte und der die Symptome eines allgemeinen Rigors mit Pseudo-Bulbärparalyse und athetose aufwies, zeigte, dass neben alten, encephalitischen, auch ganz rezente Herde in Cerebrum vorhanden waren, dass also das encephalitische Virus jahrelang im C. N. S. sich aufhalten und neue Krankheitsschübe hervorrufen kann. Die Residualsymptome werden von *Economo* auf diese Weise als Heilung mit Defekt angesprochen; dagegen sollen rezidive und chronisch gewordene Fälle auf dem Verbleiben des Virus im Organismus beruhen.

III. Spät-Parkinsonismus.

Zum Schluss möchte ich noch kurz auf einen Folgezustand der epidemischen Encephalitis hinweisen, der unter den Spätfolgen dieser Krankheit eine besondere Stellung einnimmt; ich meine *Spät-Parkinsonismus*.

Die Fälle haben das eine gemeinsam, dass die epidemische Encephalitis zunächst völlig abheilt, ohne klinisch irgendwelche nennenswerten Symptome zu hinterlassen, nm dann, nach einem bestimmten Intervall von gewöhnlich einem Jahr oder darüber, während welchem die Patienten sich meist völlig wohl befinden

und arbeitsfähig sind, fast durchweg ziemlich akut in einen Zustand von Parkinsonismus zu verfallen. Skopolamin wirkt auch hier vorübergehend meist günstig.

Der folgende Fall aus dem Beobachtungsgebiet von Herrn Prof. *Bing* liefert hierzu ein treffliches Beispiel:

Fall Al . . . . Hans, 18 Jahre aus Olten. Februar 1920, nach kurzem, fieberhaftem Aufregungsstadium mit Doppelsehen und Delirien, an schwerer Lethargie von 3 Wochen Dauer erkrankt. Nachher relativ schnelle Erholung, sodass er im Juli seine Beschäftigung als Lehrling wieder aufnimmt, doch findet man ihn geistig schwerfälliger als früher. Januar 1921 stellen sich folgende Symptome ein: Speichelfluss, Fingertremor vom Typus des Pillendrehens, starrer Gesichtsausdruck, vorgebeugte Kopfhaltung, Propulsion, Retropulsion. Der Zustand hat sich seither trotz aller therapeutischen Versuche stets verschlimmert.

Wenn wir also bei den encephalitisch und postencephalitischen Zuständen einerseits stets mit der Gefahr einer Heilung mit Defekt rechnen müssen, so weist demgegenüber doch eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen auf die Möglichkeit, unter Umständen, gänzlichen Schwindens der bei der Encephalitis lethargica beobachteten Ausfallserscheinungen hin, sogar bei amyostatischen Syndromen. Auch bei den rudimentären Fällen scheint die Prognose nicht schlecht zu sein, bei denen allerdings Skoteme, Schwäche und Depression bestehen bleiben können *(Bing* und *Stähelin)*. Die rein choreatischen Formen bieten eine relativ günstige Prognose. Dagegen sind die lethargischen, die lethargisch-choreatischen und die lethargisch-myoklonischeu Formen offenbar prognostisch bedenklich. Im ganzen bekommt man den Eindruck, dass Dauerfolgen nach primär schweren Erkrankungen eher auftreten als nach leichten *(Bing* und *Stähelin)*.

Parkinsonismus postencephaliticus verschlimmert die Prognose in jedem Falle bedeutend und zwar umsomehr, als er sich als „Spätparkinsonismus" nach einem Intervall anscheinender Heilung dokumentiert. Der Zustand bleibt dann entweder beharrlich stationär oder schreitet unaufhaltsam fort.

Es muss also betont werden, dass wir einstweilen den Verlauf der Encephalitis epidemica und ihre Folgen durchaus nicht beeinflussen oder voraussagen können. Gerade die in letzter Zeit sich häufenden Fällen von „Spätparkinsonismus" zeigen deutlich, wie vorsichtig wir die Prognose stellen müssen, da selbst nach über einem Jahr scheinbarer Totalheilung wieder schwere Rückfälle eintreten.

Ein abschliessendes Urteil lässt sich jedoch gerade bei dieser Krankheitsform heute noch nicht abgeben, da wir diese Spätfolgen erst eine kurze Zeit kennen und somit nicht lange genug beobachten konnten.

Literatur.

Bing: Zur Frage des „Parkinsonismus" als Folgezustand der Encephalitis lethargica. Schw. med. W. Nr. 1 1921.

Sicard A. et **Paraf J.:** Parkinsonisme et Parkinson, reliquats d'encéphalite léthargique. Revue Neurologique Nr. 5 1920.

Tretiakoff. C. et **Bremer. F.:** Encéphalite léthargique avec syndrome parkinsonnien. Revue Neurologique Nr. 7 1920.

Netter A.: Le syndrome parkinsonnien dans l'encéphalite léthargique. Academie de Médecine. 15. 6. 1920 S. A.

Speidel: Spätfolgen der Encephalitis nach Grippe. M. m. W. Nr. 22 1920.

Sahli: Über die Influenza. Corr. Bl. f. Schweizer Ärzte 1919. 1—12 1919.

Economo: Encephalitis lethargica. W. Kl. W. Nr. 19 1917.

Oberndorfer: Über die Encephalitis lethargica und ihre Pathologie. M. m. W. S. 1017 1917.

Staehelin: Über Encephalitis epidemica. (Encephalitis lethargica) Schw. m. W. Nr. 15 1919.

Hitzenberger: Psychosen nach Grippe. H. f. Psychiatrie und Neurl. 1919.

Nauverk: Influenza und Encephalitis. D. m. W. S. 393 1895.

Bonhoeffer: Die Encephalitis epidemica. D. m. W. 1921 Nr. 9

Wieland: Über sporadische und epidemische Encephalitis sog. Encephalitis lethargica bei Kindern. Schw. m. W. Nr. 28 1920.

Bing und **Staehelin:** Katamnestische Erhebungen zur Prognose der verschiedenen Formen von Encephalitis epidemica. Schw. med. W. Nr. 6 1922.